

NUOVE LINEE-GUIDA DA *ENDOCRINE SOCIETY* SU MICROINFUSORI DI INSULINA E MONITORAGGIO GLICEMICO CONTINUO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Premessa

Sono state recentemente pubblicate (1) le nuove Linee-Guida dell'*Endocrine Society* (ES) sulla terapia con infusione sc continua di insulina (CSII) e sul monitoraggio continuo della glicemia (CGM) nell'adulto. Il documento è frutto del lavoro di un gruppo incaricato dall'ES di giungere a raccomandazioni basate sull'evidenza in un'area oggi considerata prioritaria nella gestione complessiva della malattia diabetica.

È stato seguito l'approccio raccomandato dal *Grading of Recommendations, Assessment and Evaluation Group*, con l'applicazione di un rigoroso schema di gradazione, sia per la forza delle raccomandazioni (di forza 1, quindi "raccomandate", o di forza 2, solamente "suggerite"), sia per la qualità delle evidenze disponibili (variabile da un minimo di 1, per qualità molto bassa, a un massimo di 4, per qualità elevata).

Il documento si inserisce in un ambito finora piuttosto scoperto nella letteratura scientifica internazionale: si fa riferimento solamente a due documenti di consenso dell'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), il primo del 2010 (2), il secondo (prodotto congiuntamente con l'*American College of Endocrinology*) del 2014 (3), e alla posizione del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) del 2008 (4), tutti dedicati esclusivamente alla terapia con CSII. Con caratteristiche simili, per rigore metodologico e completezza, vanno ricordate anche due pubblicazioni della *Société Francophone du Diabète* (SFD) su CSII (5) e CGM (6).

In Italia, al momento manca una presa di posizione organica delle Società Scientifiche diabetologiche su questo argomento: si fa solitamente riferimento a un documento della Regione Lazio del 2011 (7), mentre ancora l'ultima edizione degli *Standard* di cura AMD-SID (8) riporta solo alcune raccomandazioni sull'uso di CSII e dei sistemi di CGM. Esclusivamente mirato sul CGM è poi un documento di consenso pubblicato nel 2014 da parte di un gruppo di esperti italiani (9): per quanto completo e aggiornato, il testo non ha però carattere di ufficialità e si limita solo a fornire criteri di eleggibilità a questo tipo di trattamento.

Impostazione generale del documento

Senza entrare nei dettagli del documento ES, se ne ricordano la struttura complessiva e le principali indicazioni che ne derivano. La prima parte del testo riporta l'elenco completo delle raccomandazioni, con il relativo *grading*, espresso secondo i criteri sovra-esposti; più avanti sono riportati i commenti e le relative evidenze per ogni singola sezione. I principali punti presi in esame sono:

1. la terapia con CSII "semplice" (senza sensore) nel diabete di tipo 1 (DM1);
2. la sua utilizzazione nel DM2;
3. la sua gestione in caso di ricovero ospedaliero;
4. la selezione dei pazienti da avviare a questo tipo di trattamento;
5. l'uso dei "calcolatori di bolo" in associazione alla CSII;
6. l'uso del CGM *real-time* nell'adulto.

In generale, si può dire che sugli argomenti chiave non ci si discosta molto da quanto riportato nelle altre linee-guida esistenti: in questo senso quella francese è probabilmente la pubblicazione che maggiormente si avvicina a quella che stiamo esaminando, come approccio complessivo e conclusioni.

Terapia con microinfusore

Iniziando dal microinfusore "semplice", una **raccomandazione "forte" per la CSII nel DM1** viene confermata **in caso di impossibilità a raggiungere gli obiettivi glicemici con una terapia multi-iniettiva (MDI) basal-bolus** condotta con analoghi dell'insulina (sia rapidi che basali), così come **nei pazienti per i quali l'ottenimento dell'obiettivo con MDI espone al rischio di ipoglicemie gravi o a eccessiva variabilità glicemica**. In assenza di studi controllati, viene invece considerata valida, ma non va al di là del semplice suggerimento, la scelta motivata da maggiore flessibilità dell'infusione insulinica, soddisfazione del paziente e miglioramento della sua qualità di vita.



Matteo Bonomo (matteo.bonomo@ospedaleniguarda.it)
SSD Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Sempre con forza e gradazione non elevate, è **suggerita la possibilità** di utilizzo della CSII **nel DM2** quando persista un controllo glicemico scadente malgrado una buona aderenza al monitoraggio glicemico, una MDI condotta in modo intensivo, altre forme di terapia non insulinica e un corretto intervento sugli stili di vita. Questa parziale apertura per il momento trova scarsi riscontri in altri Paesi: solo le linee-guida francesi prevedono questa possibilità, come consenso di esperti, mentre in Italia il DM2 non compare come indicazione alla CSII negli Standard e nel documento della regione Lazio, ed è espressamente considerato una controindicazione (salvo casi particolari) in varie procedure adottate a livello locale.

Considerazioni analoghe si possono avanzare per un altro suggerimento relativo al **mantenimento della CSII in pazienti ricoverati in ospedale**: su questo punto non solo non esistono studi controllati, ma in generale pochissimo è stato pubblicato in letteratura. Il problema non è affrontato in altre linee-guida internazionali e la prassi del passaggio temporaneo a terapia insulinica sc o per infusione ev al momento del ricovero, comune nel nostro Paese, pare giustificata dall'esigenza di un'esperienza specifica nella gestione dello strumento, difficilmente riscontrabile nel personale ospedaliero al di fuori di reparti strettamente specialistici.

Va rilevata l'importanza che la *Task Force ES* assegna all'**esame preliminare dei candidati** a questa forma di trattamento, indipendentemente dal tipo di indicazione clinica in questione: si sottolinea l'esigenza (raccomandazione di forza 1) di una valutazione strutturata dello stato mentale e psicologico del paziente, della sua capacità di autogestione della malattia, dell'effettiva volontà e motivazione a sperimentare lo strumento e della disponibilità alle visite di *follow-up* prescritte. Questo punto è in realtà presente anche negli altri documenti citati all'inizio, anche se non ovunque con la stessa rilevanza: in particolare, la SFD (5) affronta il problema "in negativo", inserendo come *consensus* di esperti l'elenco di una serie di controindicazioni, in parte legate all'atteggiamento complessivo del paziente. Nel testo francese sembra però importante la sottolineatura sulla necessità di una rivalutazione periodica dell'affidabilità e *compliance* del paziente, e conseguentemente della sua capacità di gestire la terapia; da ciò derivano anche criteri condivisibili per l'interruzione della CSII, che mancano invece nel documento ES.

Monitoraggio continuo del glucosio

La parte conclusiva del documento affronta le problematiche relative all'uso del sensore del glucosio, isolato o in associazione con il microinfusore. Le indicazioni su questo tema seguono lo stesso schema utilizzato parlando di CSII, con **raccomandazione forte per DM1 in presenza di compenso inadeguato ed elevato rischio di ipoglicemia** (in questo facendo ampio riferimento agli studi pubblicati negli scorsi anni dalla *Juvenile Diabetes Research Foundation*) e semplici suggerimenti in favore di un'apertura al DM2, con uso intermittente del sistema di monitoraggio.

Comune a CSII e CGM è l'**esigenza di educare e addestrare i pazienti** selezionati, sia in fase iniziale sia successivamente, nel corso del *follow-up* ambulatoriale, con periodiche verifiche della capacità di gestire gli strumenti. Non potendosi basare su evidenze dirette, raccolte in modo sistematico a favore di questo approccio educativo, riconosciuto fondamentale da tutti gli esperti del settore, il documento non formula raccomandazioni o suggerimenti con un *grading* preciso, limitandosi a parlare di *Ungraded Good Practice Statement*. Malgrado questa limitazione, la sezione dedicata alla formazione è ampia, distinguendo la CSII "semplice" dal suo uso associato al sensore senza interazione fra i due sistemi (la cosiddetta *Sensor-Integrated Pump*), per concludere con gli strumenti di più recente introduzione (*Sensor Augmented Pump*), dove per la prima volta entrano in funzione meccanismi di modifica automatica dell'infusione insulinica, finalizzati a limitare o prevenire l'ipoglicemia, aprendo così la possibilità ad atteggiamenti terapeutici più aggressivi, con l'obiettivo di una reale ottimizzazione del compenso. L'ES pone l'accento sui vantaggi di un addestramento strutturato, con algoritmi scritti sulle modalità di utilizzazione dei dati CGM nella modulazione delle dosi insuliniche.

Conclusioni

Il documento dell'ES è di grande interesse, completo e rigoroso nel sistema di gradazione utilizzato. L'insieme di raccomandazioni proposte si pone sicuramente come riferimento per chi si occupa quotidianamente della tecnologia applicata alla terapia del diabete.

Vi sono dei **limiti** legati all'obiettivo carenza di evidenze scientifiche forti in un campo, come questo, in continua evoluzione. È, per esempio, evidente che i tempi di programmazione, esecuzione e successivamente pubblicazione di uno studio metodologicamente corretto, rischiano di non essere sufficientemente rapidi per stare al passo con i progressi in corso da anni nella terapia insulinica intensiva, sia riguardo ai dispositivi, sia per le insuline utilizzate. Questo vale per il singolo studio, ma anche per le metanalisi, che a volte prendono in considerazione esperienze eterogenee, basate anche su strumentazioni e formulazioni insuliniche ormai obsolete, giungendo a conclusioni quindi difficilmente applicabili alla realtà attuale.

Inoltre, per quanto concerne il disegno degli studi, bisogna tener conto che la natura stessa delle forme di trattamento prese in esame, che comportano comunque l'uso e l'applicazione di una strumentazione di un certo ingombro, esclude automaticamente la possibilità di studi in cieco. Ci si deve quindi limitare a studi in aperto, dove, oltretutto, una randomizzazione rigida rischia di essere non corretta e anche fuorviante, impedendo di concentrare l'attenzione sulle tipologie di pazienti potenzialmente beneficiarie di questo approccio terapeutico, che necessita di un buon livello di *compliance* e richiederebbe quindi una selezione preliminare dei candidati.

Pur con queste difficoltà, le linee-guida qui presentate forniscono una serie di raccomandazioni di grande utilità, facendo ricorso, dove mancano evidenze forti, anche a suggerimenti derivanti dalla pratica clinica, frutto di un ampio consenso di esperti.

Bibliografia

1. Peters A, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes technology – Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3922-37](#).
2. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocr Pract* [2010, 16: 746-62](#).
3. Grunberger G, Abelson JM, Bailey TS, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology insulin pump management task force. *Endocr Pract* [2014, 20: 463-89](#). (disponibile la [traduzione in italiano](#) a opera di AACE Italian Chapter).
4. National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. [2008](#).
5. Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, et al. Position Statement - When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM) 2009. *Diabetes Metab* [2010, 36: 79-85](#).
6. Benhamou PY, Catargi B, Delenne B, et al. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes Metab* [2012, 38: S67-83](#).
7. SID, AMD, SIEDP. Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori della regione Lazio. [2011](#).
8. AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2016](#).
9. Grassi G, Aragona M, Bonomo M, et al. Consensus di un gruppo di esperti sulla selezione dei pazienti eleggibili al monitoraggio continuo della glicemia real-time. *G It Diabetol Metab* [2014, 34: 5-13](#).
10. Guastamacchia E, Misischi I. Holter glicemico. [Endowiki](#).
11. Ramunni I, Misischi I. Microinfusori insulinici. [Endowiki](#).